

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-096605

(43)Date of publication of application : 30.05.1985

(51)Int.Cl.

C08F 8/00

(21)Application number : 58-203968

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 31.10.1983

(72)Inventor : ITAGAKI KOJI

OUCHI EIRYO

SHIMURA AKIHIRO

(54) PRODUCTION OF HYDROPHILIC RESIN

(57)Abstract:

PURPOSE: To produce a hydrophilic resin suitable as a packing of gel permeation chromatography, by subjecting a glycidyl group-containing crosslinked copolymer to a ring opening reaction in a solvent which can swell the above copolymer.

CONSTITUTION: As a solvent for a ring opening reaction, acetone, 1,4-dioxane, dichloromethane, toluene or the like is used. Namely, (A) a glycidyl group-containing crosslinked copolymer (a copolymer of a glycidyl ester of an unsaturated carboxylic acid with a polyvinyl compound) is added to (B) about 5W20ml, per g of component A, of the above solvent and swollen, and after adding (C) polyethylene glycol (MW about 200) or glycerin and (D) about 5W50mg, per g of component A, of a catalyst (e.g., sulfuric acid), the resulting mixture is reacted by ring opening at about 50W100° C for about 3W10hr to render the crosslinked polymer hydrophilic.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-96605

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)5月30日

C 08 F 8/00

7167-4J

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 親水性樹脂の製造方法

⑯ 特 願 昭58-203968

⑰ 出 願 昭58(1983)10月31日

⑱ 発 明 者 板 垣 孝 治 横浜市緑区鶴志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合
研究所内
⑱ 発 明 者 大 内 英 良 横浜市緑区鶴志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合
研究所内
⑱ 発 明 者 志 村 明 弘 横浜市緑区鶴志田町1000番地 三菱化成工業株式会社総合
研究所内
⑲ 出 願 人 三菱化成工業株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号
⑲ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

明 細 書

1 発明の名称

親水性樹脂の製造方法

2 特許請求の範囲

- (1) グリシジル基を有する架橋共重合体をポリエチレングリコール又はグリセリンで開環反応させて親水性樹脂を製造するに当り共重合体を膨潤させる溶媒の存在下で反応を行なうことを特徴とする親水性樹脂の製造方法。

3 発明の詳細な説明

本発明は親水性樹脂の製造法に関するものである。

詳しくは本発明は液体クロマトグラフィー、特に分子量1000以下の水溶性物質例えば、オリゴ糖、オリゴペプチド、糖蛋白質等を分離する際のゲルパーミエーションクロマトグラフィー用充填剤として好適な親水性樹脂の製造法に関するものである。

従来、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー用充填剤としてはデキストラン等をエビク

ロールヒドリン等で架橋した架橋デキストラン、アガロース又はアクリルアミドとメチレンビスアクリルアミド等の化合物である架橋ポリアクリルアミド等が使用されている。

しかしながら、これらの充填剤は、架橋度を小さくしてゲルの網目構造を広くしてあるので粒子がやわらかく、かつ機械的強度が小さい。従つて、加圧下のクロマトグラフィー操作では、粒子が変形し、圧損が生じる等の難点がある。一方、この難点を改良したものとして不飽和カルボン酸のグリシジルエステルをポリエチレングリコールジメタクリレート等で架橋した共重合体のエポキシ基を水又は低級アルキレングリコール、ポリアルキレングリコール、ポリオール等の変性剤で開環したゲルパーミエーションクロマトグラフィー用充填剤が知られている。(例えば特開昭53-1087参照)しかしながら、このものは強度は改良されたものの、分子量1000以下の水溶性物質を分離するには、保持容量即ち、物質の分離範囲における上限粒子が

物質の溶出容量と下限界分子量物質の溶出容量との差が充分でない。従つて、物質の分離範囲が一定の場合この保持容量が大きい程ゲルパーミエーションクロマトグラフィーにおいて縦軸に物質の分子量、横軸に物質の溶出容量をプロットした検量線の傾きがゆるやかになり、近接するピーク間距離が長くなるため分離性が向上することを考慮すると、該充填剤は未だ十分とはいえない。

本発明者等は、かかる欠点を解決すべく鋭意検討した結果、分子量1000以下の水性性物質を分子量の大きい順に分離するゲルパーミエーションクロマトグラフィーにおいて、分離性が良好でしかも機械的強度が大きい親水性樹脂を製造する方法をみい出し、本発明に到達した。

即ち、本発明は、グリシジル基を有する架橋共重合体をポリエチレングリコール又はグリセリンで開環反応させて親水性樹脂を製造するに当り、共重合体を膨潤させる溶媒の存在下で反応を行なうことを特徴とする親水性樹脂の製造

法に存する。

以下本発明を更に詳細に説明する。

本発明のグリシジル基を有する架橋共重合体は、不飽和カルボン酸のグリシジルエステルと架橋剤としてのポリビニル化合物とを常法、例えば、特開昭53-1087号記載法により共重合させることにより製造される。

不飽和カルボン酸のグリシジルエステルとしては、グリシジルアクリレート、グリシジルメタクリレート、グリシジルクロトネート、ジグリシジルイタコネート、ジグリシジルフマレート、ジグリシジルマレート等が用いられる。一方、架橋剤としてのポリビニル化合物としては、炭素数2~3のアルキレングリコールまたは、これらのポリアルキレングリコールとアクリル酸または、メタクリル酸とのエステル、例えば、エチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、プロピレングリコールジアクリレート、プロピレングリコールジメタクリレート、ポリエチレングリコールジ

アクリレート、ポリエチレングリコールジメタクリレート、ポリプロピレングリコールジアクリレート、ポリプロピレングリコールジメタクリレート等が用いられる。また、プロパントリオール^{トリ}アクリレート、プロパントリオートリメタクリレート等のポリオールのアクリル酸又は、メタクリル酸エステル、ジビニルベンゼン、ジビニルトルエン、ジビニルキシレン、ジビニルエチルベンゼン、ジビニルナフタレンジ^カ等の芳香族化合物等を用いられる。

ポリビニル化合物は、全重合性モノマーの5(重量) %以上、好ましくは、15(重量) %以上となるように使用する。

重合の際の希釈剤としては重合性モノマーの溶媒でかつ、重合反応に不活性なものを用いる。また重合は通常、懸濁重合方式で行われるので希釈剤としては重合分散媒である水に不溶ないし難溶性であることが必要である。

この様な希釈剤としては、ジクロルメタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン等の脂肪族

ハロゲン化炭化水素、酢酸エチル、酢酸ブチル、フタル酸ジメチル、フタル酸ジエチル等の脂肪族或は芳香族エステル類等が挙げられる。

希釈剤は、重合性モノマーと希釈剤との総量に対して少なくとも30容積%以上、好ましくは40~80容積%となるよう使用する。

重合開始剤としては通常、ベンゾイルパーオキサイド、セーブチルハイドロパーオキサイド、ラウロイルパーオキサイド、クメンハイドロパーオキサイド、メチルエチルケトンパーオキサイド等の過酸化物或は、アゾビスイソブチロニトリル、アゾビス α , α -ジメチルバレロニトリル、2,2'-アゾビス-2,4-ジメチルバレロニトリル、アゾビス α -メチルブチロニトリル、アゾビスイソブチルアミド等のアゾ系重合開始剤が使用される。その使用量は重合性モノマーの0.1~10(重量) %である。

重合に際しては、重合性モノマーが、重合分散媒である水へ溶解するのを防止するため、水に塩化ナトリウム、塩化カルシウム、等の塩類

を溶解させることもある。又、分散を安定化させる為には、ゼラチン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース等の分散安定剤を水中に加えることもできる。

油脂の量は有機脂の量とほぼ同容量以上で特に制約は無いが、約10容量倍程度までの量で使用される。

重合反応は通常50〜80℃で3〜8時間行なわれる。重合終了後、グリシジル基を有する共重合体はろ過水洗し、必要ならば抽出後乾燥等の処理を施すなど適宜の方法で分離させる。

上記のようにして得られたグリシジル基を有する架橋共重合体は、ポリエチレングリコール又はグリセリンで開環反応させて親水性にするに際し、共重合体を膨潤させる溶媒の存在下で反応することにより、分子量1000以下の水溶性物質を分子量の大きな脂に分離するゲルパーミエーションクロマトグラフィーにおいて分離性が良好で、しかも、機械的強度が大きい、親水性樹脂を容易に製造することができる。

環反応したもの比べ共重合体の膨潤度が大きく好ましい。

例えば、1,4-ジオキサンのグリセリン溶液を用いた場合の架橋度2.5の共重合体の膨潤度は、グリセリンでの体積基準を1.0とした場合、2.5体積百分率で1.1、50体積百分率で1.3、75体積百分率で1.5、100体積百分率(準1,4-ジオキサン)で1.7倍となり、2.5体積百分以上で膨潤が始まる。

溶媒の使用量は、溶媒の種類によつて異なるが、一般的には共重合体1g当り5〜20ml程度、ポリエチレングリコール又はグリセリンと溶媒の総量に対して2.5体積百分以上、好ましくは、40〜80体積百分使用するのがよい。該溶媒はポリエチレングリコール又はグリセリンとの混合溶液として共重合体と反応させても、共重合体を溶媒であらかじめ膨潤させたのち、ポリエチレングリコール又はグリセリンと反応させてもよい。

グリシジル基の開環反応は上記溶媒の存在下、

グリシジル基を有する架橋共重合体のグリシジル基を開環する際に用いられるポリエチレングリコールとしては、通常分子量が200以上のものが用いられる。またグリセリンとしては、通常の市販品を用いればよい。

上記開環反応に際して用いられる共重合体を膨潤させる溶媒は通常、ポリエチレングリコール及びグリセリンを溶解する性質を有し、線状のグリシジルポリマーを溶解する性質の溶媒が挙げられる。具体的にはアセトン、アセトニルアセトン等のC₂〜C₅の低級脂肪族ケトン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン等のC₂〜C₆の低級脂肪族エーテル又は環状エーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン系脂肪族炭化水素やトルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族系炭化水素、等が挙げられる。

グリシジル基を有する架橋共重合体のグリシジル基の開環反応に際し、上記の様な溶媒を用いると単に水を用いて加水分解したものや、ポリアルケレングリコール又はポリオール等で開

環反応を反応触媒量程度用いて行われる。例えば硫酸では、共重合体1g当り、5g〜50g程度用い、50℃〜100℃、3〜10時間反応を行えば、架橋共重合体のエステル結合を強制的に切断することなく、親水化のための開環反応を選択的に行うことができる。

反応混合物は、冷却後純水で洗浄することにより本発明親水性樹脂が得られる。

本発明方法で得られた親水性樹脂は、低分子量(1000以下)の水溶性物質をゲルパーミエーションクロマトグラフにより分離する際の充填剤として、保持容量が大きく、かつ高い分離性を有するという特徴を有する。

次に、実施例および比較例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はその要旨を必要ない限り、以下の実施例に限定されるものではない。

実施例1

(a) グリシジルエステル基を有する架橋共重合体粒子の製造

エチレングリコールジメタクリレート 7.5g、グリシジルメタクリレート 22.5g、1,2-ジクロロエタン 43.2g および 2,2'-アゾビス-2,4-ジメチルバレロニトリル 5g の混合物を脱塩水 2100 ml にポリビニルアルコール 3g と塩化ナトリウム 4g を溶解した溶液に加え、高速で攪拌しながら 65℃、8 時間懸濁重合させた。

反応物を冷却したのち、生成した共重合体粒子を浮取り、水洗した。次いでこの共重合体をトルエン 112.5 ml と、水 37.5 ml との混合液中に入れ室温で 3 時間攪拌したのち浮過した。更に、この共重合体を 1.5 L のメタノールに投入して攪拌することを 2 回反復したのち 80℃、8 時間乾燥した。

以上の操作を経た粒子を篩分して、粒径 8 ~ 12 μm の共重合体粒子 100g を得た（架橋度 2.5%）。

0.5 ml/min で測定し、縦軸に分子量の対数、横軸に溶出容量の検量線を作成したところ、第 1 図のようになつた。尚、分子量既知のポリエチレングリコール中、分子量 200 および 600 の溶出容量の値は溶出曲線の平均値とした。検量線よりエチレングリコール（分子量 62）と分子量 $\times 10^3$ のポリエチレングリコールの間の保持容量は、5.7 ml であつた。この充填カラムで平均分子量 200 のポリエチレングリコールを分析したところ第 2 図のようによく分離された。このときの有効保持容量（クロマトグラムでの出始めから出終わるまでの間の容量）は 3.9 ml であつた。尚、ピークの検出は屈折率により行つた。

実施例 2 グリセリン溶液中での凝縮反応

実施例 1-(a) と同様にして得た共重合体粒子を用い、実施例 1-(b) に於てポリエチレングリコールの代わりにグリセリンを用いた以外は全く同様に於て、グリセリンが化学的に結合し

(b) ポリエチレングリコール溶液中での開環反応

(a) で得られた共重合体粒子 20g を、4-ジオキサン 100 ml 中に入れ、よく混合した後、室温、約 20 時間膨潤される。次にポリエチレングリコール（平均分子量 600）100 ml を加えてよく混合し、これに、触媒として 97% 硫酸 0.5 ml を加える。

80℃、8 時間攪拌しながら加熱する。冷却後、純水で得られた親水性樹脂を沈降し、浮過し、ポリエチレングリコールが化学的に結合した親水性樹脂が得られる。

(c) 樹脂の性能試験

上記親水性樹脂を分級し、8 ~ 10 μm の粒子径の粒子を、内径 7.5 mm、長さ 600 mm のステンレスカラムに充填した。このカラムを用いて、分子量既知のポリエチレングリコールおよびエチレングリコールの 0.5% 水溶液について、温度 25℃、流速

た親水性樹脂を得た。実施例 1-(c) と同様にしてこの親水性樹脂を分級し、8 ~ 10 μm の粒子径の粒子を内径 7.5 mm、長さ 600 mm のステンレスカラムに充填した。このカラムを用いて分子量既知のポリエチレングリコールおよびエチレングリコールの 0.5% 水溶液を分析して検量線を作成したところ、第 3 図のようになつた。検量線より 62 ~ $\times 10^3$ の分子量範囲の保持容量は、5.9 ml であつた。この充填カラムで平均分子量 200 のポリエチレングリコールを分析したところ実施例 1 と同様によく分離された。

実施例 3

グリシジルメタクリレート 24.0g、エチレングリコールジメタクリレート 60g、1,2-ジクロロエタン 43.2g および 2,2'-アゾビス-2,4-ジメチルバレロニトリル 5g よりなる均一混合液を重合液に用いた以外は実施例 1-(a) と同一操作法で架橋共重合体を製造し粒径 8 ~ 12 μm の共重合体粒子 100g を得た（架橋度 2.0%）。

得られた共重合体粒子を用い、実施例ノー(b)に於てポリエチレングリコールの代わりにグリセリンを用いた以外は全く同様に行つて、グリセリンが化学的に結合した親水性樹脂を得た。実施例ノー(c)と同様にこの親水性樹脂を分級し、 $8 \sim 10 \mu m$ の粒子径の粒子を内径 $7.5 mm$ 、長さ $600 mm$ のステンレスカラムに充填し、分子量既知のポリエチレングリコールおよびエチレングリコールの 0.5% 水溶液を分析して、検量線を作成したところ、第4図のようになつた。検量線より $62 \sim 1 \times 10^5$ の分子量範囲の保持容量は $7.1 ml$ であり、実施例ノーと同様、平均分子量 200 のポリエチレングリコールを分析したところ、有効保持容量は $4.0 ml$ で、分離性も良好であつた。

比較例ノー

実施例ノー(b)で製造した共重合体粒子 $20g$ を $40 ml$ の $1,4$ -ジオキサンを含む、 $0.1N$ -硫酸水溶液 $40 ml$ 中に入れよく混合する。これを水浴上で $50^\circ C$ に加熱し搅拌しながら3時間反

グリコールおよびエチレングリコールの水溶液を用いて求めた検量線図である。

第2図は平均分子量 200 のポリエチレングリコールをサンプルとして用いて実施例ノーの充填カラムで分析して得られたクロマトグラムである。

第3図は実施例2で得た親水性樹脂を充填したカラムについて分子量既知のポリエチレングリコールおよびエチレングリコールの水溶液を用いて求めた検量線図である。

第4図は実施例3で得た親水性樹脂を充填したカラムについて分子量既知のポリエチレングリコールおよびエチレングリコールの水溶液を用いて求めた検量線図である。

第5図は比較例ノーで得た親水性樹脂を充填したカラムについて分子量既知のポリエチレングリコールおよびエチレングリコールの水溶液を用いて求めた検量線図である。

第6図は平均分子量 200 のポリエチレングリコールをサンプルとして用いて比較例ノーの充

填し、グリシジル基を^開環した。冷却後、得られた親水性樹脂を純水で洗淨した。この親水性樹脂を分級し、 $8 \sim 10 \mu m$ の粒子径の粒子を内径 $7.5 mm$ 、長さ $600 mm$ のステンレスカラムに充填した。このカラムを用いて、分子量既知のポリエチレングリコールおよびエチレングリコールの 0.5% 水溶液を分析して検量線を作成したところ、第5図のようになつた。検量線より $62 \sim 1 \times 10^5$ の分子量範囲の保持容量は $5.0 ml$ であつた。このカラムを用いて、平均分子量 200 のポリエチレングリコールを分析したところ、第6図のようになり、分子量 1000 以下の水溶性物質の分離には適さなかつた。

これは保持容量は $5.0 ml$ と本発明の親水性樹脂に比べやや小さい程度であるが、本発明の親水性樹脂に比べ親水性の強合いが低い為、分離性が悪くなつたと考えられる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は実施例ノーで得た親水性樹脂を充填したカラムについて、分子量既知のポリエチレ

ン充填カラムで分析して得られたクロマトグラムである。

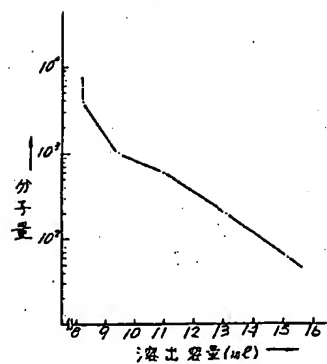
第1図～第6図中、縦軸は分子量を、横軸は溶出容量(ml)を決す。

出 願 人 三菱化成工業株式会社

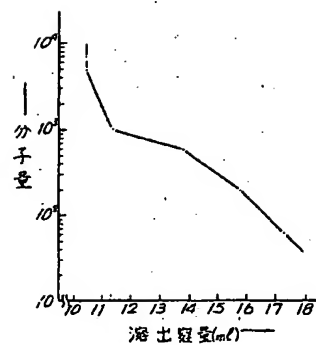
代 理 人 弁 理 士 長谷川 一

〒 〇 〇 〇 〇 〇 〇

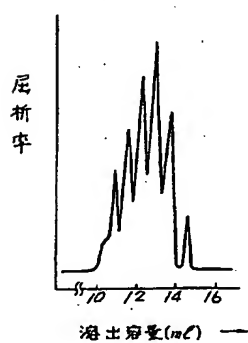
第 1 図



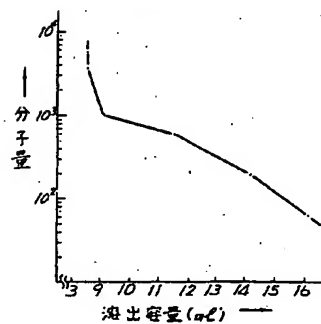
第 3 図



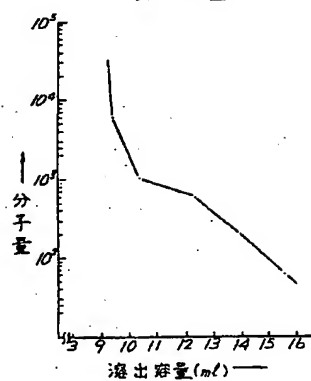
第 2 図



第 4 図



第 5 図



第 6 図

